



**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTEOR ORREGO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

---

**FACTORES PRONÓSTICOS DE SOBREVIDA A 5 AÑOS EN  
CARCINOMA DE MAMA. HOSPITAL REGIONAL III JOSÉ  
CAYETANO HEREDIA. ENERO-DICIEMBRE 2015**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MEDICO CIRUJANO**

**AUTORA: CAROL PAOLA VENTURO REYNA**

**ASESOR: DR. EDGAR FERMÍN YAN QUIROZ**

**Trujillo – Perú**

**2017**

MIEMBROS DEL JURADO:

Dr. GARCIA CABRERA, JULIO

**PRESIDENTE**

Dr. VALDERRAMA DIAZ, CÉSAR

**SECRETARIO**

Dr. RODRIGUEZ BARBOZA, HECTOR

**VOCAL**

**ASESOR:**

Dr. EDGAR FERMIN YAN QUIROZ

## **DEDICATORIA**

A mi padre, el aliado de mi vida, mi cómplice  
en mis metas, ten por seguro que aún nos  
queda mucho por caminar, de la mano; como  
aquellas noches de antaño.

A mi madre, por ser mi compañera en cada  
paso, esa voz amiga que alienta a seguir, cada  
uno de mis logros, son también suyos.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por su amor infinito, por llenar de  
bendiciones y guiar mi camino.

A mi familia, mis padres, mis hermanos  
mayores; Claudía, mi futura colega; y Claudio,  
mi segundo padre; gracias por acompañarme  
siempre.

A mi sobrina Desirée, por tu inquietud día tras  
día, porque brindas la luz que necesitamos.

A todas las personas que vivieron conmigo  
este trayecto grandioso.

A mi asesor, porque no sólo fue mi profesor  
desde mis inicios, sino un gran ejemplo a  
seguir y amigo.

## **INDICE**

|                                   | Página |
|-----------------------------------|--------|
| <b>RESUMEN</b>                    | 6      |
| <b>ABSTRACT</b>                   | 7      |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>               | 8      |
| <b>PLAN DE INVESTIGACIÓN</b>      | 15     |
| <b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>         | 17     |
| <b>RESULTADOS</b>                 | 24     |
| <b>DISCUSIÓN</b>                  | 34     |
| <b>CONCLUSIONES</b>               | 41     |
| <b>RECOMENDACIONES</b>            | 42     |
| <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> | 43     |
| <b>ANEXOS</b>                     | 51     |

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Identificar los factores pronósticos clínicos, anatomopatológicos y relacionados al tratamiento, de sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma de mama atendidas en el Hospital Regional III José Cayetano Heredia Piura durante el período enero- diciembre 2015.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se realizó un estudio análisis de sobrevida, correlacional predictivo prospectivo, longitudinal y observacional, que incluyó a 50 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de mama durante el período comprendido entre enero a diciembre del 2015, para evaluar la sobrevida mediante las técnicas de Kaplan-Meier y LogRank.

**RESULTADOS:** La sobrevida global fue de 84% a los 60 meses. La edad media de la serie total fue de  $54 \pm 12.74$  años (rango: 30 – 86 años). Dentro de las variables anatomopatológicas evaluadas se encontró que la variable invasión linfocascular estuvo presente en 12 pacientes, y ausente en 38 pacientes, significando el 24% y 76%, respectivamente, observándose una disminución de la sobrevida en pacientes con presencia de invasión linfocascular; 58,3% frente a 92,2% en aquellos que no presentan esta variable ( $p = 0.001$ ). Se observó la presencia de metástasis a distancia en 6 pacientes, lo que representó el 12% del total, presentando una sobrevida de 33,3% , significativamente menor que las pacientes sin metástasis ( $p=0,0001$ ).El estadio clínico fue el otro factor que influyó de manera significativamente estadística en la sobrevida de las pacientes (I: 100.0%, II: 82.6%, III: 100.0% y el IV: 33.3%, respectivamente,  $p = 0.000$ ). Con respecto a las demás variables, no se observó diferencia estadísticamente significativa.

**CONCLUSIONES:** Las variables como metástasis a distancia, el estadio clínico y la invasión linfocascular son factores pronósticos correlacionados con la sobrevida en pacientes con carcinoma de mama.

**PALABRAS CLAVES:** sobrevida, carcinoma de mama, factores pronósticos.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** To identify the clinical, anatomopathological and treatment-related prognostic factors of 5-year survival in patients with breast cancer treated at the Hospital Regional III José Cayetano Heredia Piura during the period January-December 2015.

**MATERIALS AND METHODS:** A prospective, longitudinal, and observational predictive correlates of survival, including 50 patients with anatomopathological diagnosis of breast carcinoma during the period from January to December of 2015, was performed to evaluate survival using techniques Of Kaplan-Meier and LogRank.

**RESULTS:** Overall survival was 90%, 84%, 84% at 12, 36 and 60 months; respectively. The mean age of the total series was  $54 \pm 12.74$  years (range: 30-86 years). Within the anatomopathological variables evaluated, the variable lymphovascular invasion was present in 12 patients, and absent in 38 patients, representing 24% and 76%, respectively, with a decrease in survival in patients with lymphovascular invasion; 58.3% compared to 92.2% in those who did not have this variable ( $p = 0.001$ ). The presence of distant metastases was observed in 6 patients, representing 12% of the total, presenting a 33.3% survival, significantly lower than the patients without metastasis ( $p = 0.0001$ ). The clinical stage was the other factor that influenced statistically significantly the survival of patients (I: 100.0%, II: 82.6%, III: 100.0% and IV: 33.3%, respectively,  $p = 0.000$ ). Regarding the other variables, no statistically significant difference was observed.

**CONCLUSIONS:** Variables such as distant metastases, clinical stage and lymphovascular invasion are prognostic factors correlated with survival in patients with breast carcinoma.

**KEY WORDS:** survival, breast carcinoma, prognostic factors.

## **I. INTRODUCCIÓN**

El cáncer de mama es una enfermedad, que se produce por el crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que presenta la capacidad de diseminarse. La gran mayoría comienzan en el tejido mamario que se compone de glándulas para la producción de leche llamados lóbulos, y conductos que conectan los lóbulos con el pezón; el resto de la mama se compone de grasa, tejido conectivo y linfático. Entre sus agentes causales se reconocen factores genéticos, familiares y conductuales. Así, cerca de 5-10% obedece a causas hereditarias y alrededor de un 85% son esporádicos<sup>1,2</sup>.

Es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado, y uno de los tres cánceres más comunes en todo el mundo, junto con el cáncer de pulmón y colon; representando más de un millón de casos cada año<sup>3,4</sup>.

Las tasas de incidencia más altas se registran en América del Norte, Australia, Nueva Zelanda, y en Europa occidental y septentrional, y la más baja en Asia y África subsahariana. En el Sur y Centro de América, se ha reportado una incidencia de moderada a baja de esta enfermedad. En nuestro país constituye el tercer cáncer más frecuentemente diagnosticado; después del cáncer de cérvix y estómago; con una incidencia de 10,3%; además de representar el cáncer más frecuente en el sexo femenino después del cáncer de cuello uterino<sup>5, 6, 7,8</sup>.

Por definición, un factor pronóstico es capaz de proporcionar información sobre el resultado clínico en el momento del diagnóstico, independientemente de la terapia. Entre los factores pronósticos del cáncer de mama existen factores clínicos, biológicos, genéticos y psicosociales<sup>11, 12</sup>.



Con respecto a la edad, es controversial si la edad temprana al diagnóstico es un factor pronóstico adverso<sup>13</sup>. Algunos estudios han demostrado que las pacientes menores de 35 años tienen un pronóstico peor que aquellas con edad más avanzada; los tumores que padecen suelen ser de alto grado, con mayor invasión vascular, mayor frecuencia de receptores hormonales negativos, experimentan con mayor prevalencia el índice de proliferación Ki-67 y niveles más elevados de expresión de HER-2/neu<sup>14-19</sup>. Otros informan que las mujeres jóvenes tienen un pronóstico más favorable<sup>20</sup>.

La localización tumoral es el factor menos estudiado y la mayoría de los autores no le concede valor, sin embargo, se ha descrito que la localización del tumor en el cuadrante inferointerno está asociado con un empeoramiento de la supervivencia en pacientes con carcinoma de mama en estadios tempranos; debido a su capacidad de metastatizar con mayor frecuencia a la cadena mamaria interna, que determina estadios patológicos más avanzados (estadios IIIA, B y C)<sup>21, 22, 23</sup>.

El tipo histológico influye fuertemente en el pronóstico, entre los tipos histológicos con buen pronóstico; los cuales están asociados con una supervivencia global mayor del 80% a los 10 años; se encuentran el carcinoma tubular, tubulolobular, cribiforme y mucinoso; mientras aquellos como el papilar invasivo, clásico lobular y medular tienen un peor pronóstico<sup>24, 25</sup>.

El tamaño tumoral es uno de los factores pronósticos más consistentes y útiles en predecir el riesgo de recaída sistémica y local; se correlaciona con la presencia y el número de ganglios linfáticos axilares implicados y también es un factor pronóstico independiente en pacientes sin afectación linfática, con tasa de supervivencia global de 99% y 86% en 5 años, en pacientes con tumores menores de 1 cm y de 3-5cm, respectivamente<sup>26, 27, 28, 29</sup>.

La presencia de metástasis en los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama. Cuando no hay invasión ganglionar, la probabilidad de supervivencia se sitúa en torno al 90% a los 10 años de la cirugía, mientras que cuando sí la hay el riesgo de muerte se multiplica por un factor de 4 a 8. Cuántos más nodos axilares implicados, peor es el pronóstico de tal manera que la supervivencia a los 5 años de los pacientes con ganglios negativos es del 82,8% en comparación con el 73% para 1-3 ganglios positivos; 45,7% para 4-12 ganglios positivos y 28,4 para  $\geq 13$  ganglios positivos<sup>30,31,32</sup>.

La invasión linfovascular ha demostrado tener valor pronóstico para el riesgo de recidiva local y a distancia tras tratamiento quirúrgico conservador y tras mastectomía, siendo este adverso sobre todo en los tumores de más alto grado; esta se asocia; además; a la presencia de metástasis ganglionares y es un factor de mal pronóstico en mujeres sin adenopatías. En pacientes con tumores T1N0 la infiltración linfovascular permite identificar a un subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de sufrir metástasis axilares y a distancia<sup>33, 34, 35,36</sup>.

En general, el estadiaje clínico es un factor pronóstico. El cáncer de mama se clasifica por etapas de acuerdo con el tamaño del tumor, si y cuántos nodos están involucrados, y si la enfermedad metastásica está presente (tumor, nódulos, metástasis en el sistema [TNM]). Un estadio avanzado implica una menor supervivencia y un riesgo mayor de morir a causa de cáncer de mama, siendo la tasa de supervivencia relativa a los cinco años de 95, 85, 70, 52, 48, y 18 por ciento para las mujeres con estadio I, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV de la enfermedad; respectivamente<sup>37,38</sup>.

El grado de diferenciación del tumor se utiliza como factor pronóstico, independiente de otros factores como el tamaño tumoral o el estado de los ganglios axilares, aportando información adicional para cada combinación posible de los mismos<sup>30,39</sup>.

Los estudios de expresión génica demostraron que el cáncer de mama, no es una única entidad, sino que se puede dividir en al menos cuatro subtipos principales: luminal A, luminal B, HER2-positivo y triple negativo/ de tipo basal. El subtipo luminal A se caracteriza por tener la más alta expresión de genes relacionados con los receptores hormonales y baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular; mientras que los cánceres luminal B mostraron menor expresión de receptores hormonales y una mayor expresión de genes de proliferación, así mismo los de tipo basal son con más frecuencia tumores triple negativos (sin expresión de los receptores hormonales ni de HER2). Estas dos últimas categorías y la enriquecida en HER2 tienen un pronóstico peor que el de los luminales A<sup>31, 40, 41</sup>.

La expresión de receptores de estrógeno se considera un buen marcador pronóstico, estos tumores son más propensos a ser histológicamente bien diferenciados, tener una fracción menor de células en división, menos probable que este asociado con mutaciones y expresión de genes que confieren peor sobrevida; sin embargo, la evidencia sugiere también que pierde su potencial de pronóstico con un seguimiento más prolongado y que la diferencia con respecto a supervivencia se torna insignificante<sup>11, 42</sup>.

El gen HER2 codifica un receptor transmembrana de tirosina quinasa que media funciones de señalización críticos involucradas en la regulación de procesos celulares oncogénicos: proliferación, sobrevida, movilidad celular y angiogénesis. Una alteración adquirida que consiste en la amplificación y la sobreexpresión del producto del gen se produce en aproximadamente el 20-25% de los cánceres de mama humanos. La sobreexpresión de HER2 se asocia con un fenotipo clínico agresivo que incluye tumores de alto grado, actividad mitótica aumentada, la metástasis sistémica temprana, y la disminución de las tasas de libre de enfermedad y la supervivencia global; por lo que es considerada como un marcador de mal pronóstico y de factor predictivo como diana terapéutica, válida para el tratamiento de esta enfermedad<sup>43, 44</sup>.

Álvarez et al en una cohorte retrospectiva; con un período de seguimiento de 5 años; evalúan a 114 mujeres de zonas rurales y urbanas de México; que fueron diagnosticadas de cáncer de mama, determinando una supervivencia global del 68%, además de destacarse que características como la presencia de metástasis, estadio clínico de la enfermedad y la historia familiar son importantes para la supervivencia y pueden servir como factores pronósticos<sup>45</sup>.

Rodríguez et al en un estudio descriptivo, retrospectivo no concurrente realizado en Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida – Venezuela el período enero 2006 a julio 2012, evalúan a 605 pacientes con cáncer de mama, de los cuáles se seleccionó a 56 pacientes con sobreexpresión del oncogén her-2/neu, con el objetivo de identificar los factores pronósticos y predictivos de los mismos, concluyendo que el riesgo de morir aumenta al hacerlo el tamaño tumoral, además de ser este significativamente mayor para el grupo de las posmenopáusicas<sup>43</sup>.

Flores et al realizaron una cohorte histórica con 10 años de seguimiento a 432 mujeres con cáncer de mama durante el período de 1990 a 1999 en el servicio de Oncología del Hospital General de la Ciudad de México, con el objetivo de evaluar los factores pronósticos; encontrando una supervivencia global a 5 años de 59,9%; demostrándose además que la invasión linfovascular (RR= 1.9; IC95% 1.3-2.8), el estadio clínico IV (RR= 14.8; IC95% 5.5-39.7) y el tumor en bordes quirúrgicos (RR= 2.4; IC95% 1.2-4.8) fueron los principales factores pronósticos<sup>37</sup>.

Soerjomataram et al realizaron una revisión sistemática de la base de datos PubMed del año 1995-2006 con la finalidad de determinar los factores pronósticos de sobrevida a largo plazo en pacientes con cáncer de mama; concluyendo que el tamaño tumoral, el estado ganglionar y el grado histológico son los más importantes; aunque su papel disminuyó con el tiempo; así mismo se evidenció que el rol dado por la edad, el nivel

socioeconómico, tipo histológico; disminuye después de la corrección de los factores más relevantes; limitando su utilidad clínica<sup>17</sup>.

Vásquez et al se propusieron a determinar la sobrevida y su relación con factores pronósticos de una población de 1311 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de un centro de Patología mamaria, España; durante el período julio 2002 a marzo 2004; encontrando que los dos parámetros de mayor peso pronóstico con valor estadístico para esta población en relación con el intervalo libre de enfermedad fueron el estatus ganglionar y el estadio; el status ganglionar y el score histológico final se constituyeron, asimismo, en las variables principales en lo respecta a la sobrevida global<sup>46</sup>.

Díaz et al realizaron un estudio retrospectivo dónde se evaluó factores clínico-patológicos relacionados con la sobrevida y la recurrencia de 54 pacientes con cáncer de mama estadios clínicos I y II tratados con mastectomía Halsted en el Hospital Belén, entre enero 1966 y diciembre 1982, el periodo de seguimiento medio fue de 165,2 meses para las 28 pacientes sobrevivientes; determinando que el tamaño tumoral, el estadio clínico y el número de ganglios axilares comprometidos son los principales factores pronósticos relacionados con la sobrevida en pacientes con cáncer de mama invasor operable<sup>47</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

Con respecto a los factores pronósticos relacionados con carcinoma de mama, disponemos del aporte de un cúmulo de conocimientos existentes ya descritos, sin embargo, se trata de literatura mayormente foránea y no disponemos de literatura nacional actual o al menos de los últimos 5 años que aborden dicha temática. Además, técnicamente, muchas veces se realiza el pronóstico de sobrevida en base a un resultado en particular o individualizado, por ejemplo de acuerdo al tamaño del tumor o al compromiso ganglionar o al estatus del HER2 neu, etc y son pocas las veces que lo agrupamos en un contexto o de manera asociada como el presente trabajo pretende determinar.

De manera institucional la Unidad Oncológica del Hospital III José Cayetano Heredia maneja a diario este tipo de pacientes y constituye una prioridad y es afín de líneas de investigación que esta entidad desea realizar en la ciudad de Piura. Identificar dichos factores en nuestra realidad y contrastarla con series internacionales ocasionará un impacto en la sociedad o algunos grupos sociales de la Región Piura, ya que al tener dichos resultados podemos ver el real impacto de dichas variables o factores pronósticos en nuestro medio y así podemos identificar que pacientes se beneficiarían al aplicarseles el tratamiento de manera individual y colectiva (grupo de pacientes con similares características).

## **II. PLAN DE INVESTIGACIÓN**

### **IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA CIENTIFICO**

¿Cuáles son los factores pronósticos clínicos, anatomopatológicos y asociados al tratamiento, de sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma de mama atendidas en el Hospital Regional III José Cayetano Heredia durante el período enero- diciembre 2015?

### **OBJETIVOS**

#### **a. Objetivo general**

Identificar los factores pronósticos clínicos, anatomopatológicos y asociados al tratamiento, de sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma de mama atendidas en el Hospital Regional III José Cayetano Heredia Piura durante el período enero- diciembre 2015.

#### **b. Objetivos específicos**

- Reconocer los factores clínicos de sobrevida (edad, antecedentes familiares de cáncer, menopausia, localización) a 5 años en pacientes con carcinoma de mama atendidas en el Hospital Regional III José Cayetano Heredia Piura durante el período enero-diciembre 2015.
- Determinar los factores pronósticos anatomopatológicos de sobrevida (Tipo histológico, tumor primario, estado ganglionar regional, metástasis a distancia, estadio clínico, invasión linfovascular, grado de diferenciación, estado hormonal, expresión de Her2-neu) a 5 años en pacientes con carcinoma de mama atendidas en el Hospital Regional III José Cayetano Heredia Piura durante el período enero-diciembre 2015.

- Establecer los factores pronósticos relacionados al tratamiento de sobrevida (quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, radioterapia, terapia hormonal) a 5 años en pacientes con carcinoma de mama atendidas en el Hospital Regional III José Cayetano Heredia Piura durante el período enero-diciembre 2015.

## **HIPÓTESIS**

### **Ho:**

- No son factores pronósticos de sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma de mama atendidas en el Hospital Regional III José Cayetano Heredia durante el período enero-diciembre 2015; el estado ganglionar regional, el grado de diferenciación histológica y la metástasis a distancia.
- Son factores pronósticos de sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma de mama atendidas en el Hospital Regional III José Cayetano Heredia durante el período enero-diciembre 2015; la edad, antecedentes familiares de cáncer, menopausia, localización, tipo histológico, tumor primario, estadio clínico, invasión linfovascular, estado hormonal, expresión de Her2-neu, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, radioterapia y la terapia hormonal.

### **Ha:**

- Son factores pronósticos de sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma de mama atendidas en el Hospital Regional III José Cayetano Heredia durante el período enero-diciembre 2015; el estado ganglionar regional, el grado de diferenciación histológica y la metástasis a distancia.



- No son factores pronósticos de sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma de mama atendidas en el Hospital Regional III José Cayetano Heredia durante el período enero-diciembre 2015; la edad, antecedentes familiares de cáncer, menopausia, localización, tipo histológico, tumor primario, estadio clínico, invasión linfoscavular, estado hormonal, expresión de Her2-neu, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, radioterapia y la terapia hormonal.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **Población diana:**

La población diana en estudio estuvo constituida por todas las pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de mama.

#### **TAMAÑO DE LA POBLACIÓN:**

El presente estudio estuvo constituido por todas las pacientes mujeres, con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de mama atendidas durante el período enero- diciembre 2015 en el servicio de Oncología del Hospital Regional III José Cayetano Heredia de Piura. (Censo muestra)

#### **Unidad de Análisis**

Paciente con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes mujeres, mayores de 18 años con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de mama atendidas en Hospital III José Cayetano Heredia Piura durante el período enero- diciembre 2015.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama que hayan sido diagnosticadas y/o empezaron el tratamiento en otra institución.
- Pacientes que hayan discontinuado o se hayan retirado del tratamiento instaurado.
- Pacientes que cuenten con datos clínicos incompletos para realizar un seguimiento.
- Pacientes que presenten otra neoplasia diferente al carcinoma de mama (segundo primario)

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

El presente estudio corresponde a un análisis de sobrevida, correlacional predictivo prospectivo, longitudinal y observacional.

## 1.1 Variables y escala de medición

| <b>Variable</b>                          | <b>Tipo de variable</b> | <b>Escala de medición</b> |
|--|-------------------------|---------------------------|
| <b>Edad</b>                              | Cuantitativa            | De razón                  |
| <b>Antecedentes familiares de cáncer</b> | Categórica – Dicotómica | Nominal                   |
| <b>Menopausia</b>                        | Categórica – Dicotómica | Nominal                   |
| <b>Localización tumoral</b>              | Categórica – Politómica | Nominal                   |
| <b>Tipo histológico</b>                  | Categórica – Politómica | Nominal                   |
| <b>Tumor primario (T)</b>                | Categórica – Politómica | Ordinal                   |
| <b>Estado ganglionar regional (N)</b>    | Categórica – Politómica | Ordinal                   |
| <b>Metástasis a distancia (M)</b>        | Categórica- Dicotómica  | Nominal                   |
| <b>Estadio clínico (TNM)</b>             | Categórica – Politómica | Ordinal                   |
| <b>Invasión linfovascular</b>            | Categórica – Dicotómica | Nominal                   |
| <b>Grado de diferenciación</b>           | Categórica – Politómica | Nominal                   |
| <b>Receptor de estrógeno</b>             | Categórica – Dicotómica | Nominal                   |
| <b>Receptor de progesterona</b>          | Categórica – Dicotómica | Nominal                   |

|                                     |                            |         |
|-------------------------------------|----------------------------|---------|
| <b>Expresión de Her2-neu</b>        | Categorica –<br>Dicotómica | Nominal |
| <b>Quimioterapia neoadyuvante</b>   | Categorica –<br>Dicotómica | Nominal |
| <b>Quimioterapia adyuvante</b>      | Categorica –<br>Dicotómica | Nominal |
| <b>Radioterapia</b>                 | Categorica –<br>Dicotómica | Nominal |
| <b>Terapia hormonal</b>             | Categorica –<br>Dicotómica | Nominal |
| <b>Sobrevida actuarial a 5 años</b> | Categorica –<br>Dicotómica | Nominal |

**SOBREVIDA ACTUARIAL A 5 AÑOS:** Es la probabilidad, expresada en porcentaje, de que un paciente permanezca vivo luego de 5 años de ser diagnosticado. Se calculó en función del tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico anatomopatológico hasta la muerte del paciente y/o registro de última consulta u hospitalización del mismo en las historias clínicas o seguimiento realizado a las pacientes mediante entrevista directa, teniendo un seguimiento máximo de 2 años y mínimo de 1 año. La fecha y la causa del deceso se obtuvo del certificado de defunción. Se utilizó un método de cálculo estadístico de Kaplan Meier usado para obtener probabilidad de supervivencia observada, usando información dada por individuos que fueron seguidos por un tiempo fijado por el investigador (**Anexo 2**).

- Índice: Censurado / Fallecido

**QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE:** Tratamiento antineoplásico administrado previamente al tratamiento quirúrgico o radioterapia con el objetivo de mejorar las tasas de supervivencia, aumentar la posibilidad de efectuar cirugía conservadora y/o evaluar la respuesta al tratamiento; se administró a pacientes con tumores localmente avanzados y/o con tumores Her-2 neu positivos, o triple negativo; así como algunos tumores luminal B Her-2 negativo con Ki elevado o luminal A/B con axila positiva; basados en 3 a 4 ciclos de antraciclinas y 3 a 4 ciclos de taxanos  $\pm$  trastuzumab; en los tumores Her-2 positivos.

**QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE:** Tratamiento antineoplásico administrado después de un tratamiento quirúrgico, con el objetivo de prolongar el periodo libre de enfermedad y prevenir las recurrencias locales y sistémicas. La quimioterapia adyuvante se le administró a todos los pacientes con ganglios positivos y aquellos con ganglios negativos y tumores más de 1cm, tumor triple negativo (basal like), tumor mayor a 5 mm con sobreexpresión Her-2Neu, o cuándo se trató de un tumor de alto grado, presencia de invasión linfovascular o la edad de la paciente menor de 35 años. Consistió en esquemas como FAC, FEC, AC dosis densa seguido de paclitaxel cada 2 semanas, AC seguido de paclitaxel semanal, TAC, entre otros. Se adicionó trastuzumab en pacientes con cáncer de mama con compromiso ganglionar axilar HER2 positivo o pacientes con tumores mayores o iguales a 1cm sin compromiso ganglionar HER2 positivo (**Anexo 3**).

**HORMONOTERAPIA:** La hormonoterapia se le indicó a aquellas pacientes premenopausicas o perimenopausicas con receptores hormonales positivos o desconocidos; y estuvo basada en tamoxifeno 20mg/ día por una duración mínima de 5 años. En pacientes postmenopáusicas se administró inhibidores de la aromatasa, tratamiento secuencial con inhibidores de la aromatasa luego de 2-3

años de tamoxifeno o tamoxifeno por 5 años en pacientes con contraindicaciones para recibir inhibidores de la aromatasas.

**RADIOTERAPIA:** La recibieron las pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0, con cirugía conservadora; fue realizada con 2 campos tangenciales en dosis de 45 a 50 Gy en 25 o 28 fracciones; también se le indicó a pacientes con invasión de 4 o más ganglios.

## **PROCESO DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN**

Se revisaron los archivos y los números de historia clínica del Servicio de Estadística. Se acudió al archivo de historias clínicas, comprobándose los criterios de inclusión y exclusión. Se registró la información a través de un formato de recolección estructurado y diseñado de manera específica para el estudio, la misma que incluía datos demográficos, edad, antecedentes familiares, estadiaje de la enfermedad, tipo de cirugía, fecha de la operación, hallazgos histopatológicos, estado hormonal, expresión de Her2-neu, localización y tamaño de la lesión, tratamiento recibido (radioterapia, quimioterapia adyuvante y/o neoadyuvante, hormonoterapia); finalmente se constató el estatus (viva, fallecida, pérdida de seguimiento), la fecha del último control en la institución, la causa de fallecimiento (oncológica o no). Para propósito de seguimiento se incluyó a todas las pacientes atendidas desde el 1 de enero del 2015 hasta el 31 de diciembre del 2015. Para tal fin se calculó la sobrevida actuarial que consistió en un seguimiento máximo de 2 años y mínimo de 1 año; teniendo como punto de corte el 31 de diciembre del 2016. La variable de respuesta se construyó en base al tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico anatomopatológico y la ocurrencia de la muerte, la variable de censura se definió a partir de las mujeres que sobrevivieron durante el periodo de estudio y como mecanismo de censura se utilizó los siguientes

criterios: a) todas las mujeres que permanecieron vivas hasta el final del periodo de estudio, b) pérdida durante el seguimiento y c) muerte por causa diferente del carcinoma de mama; constatándose el total de pacientes fallecidos y censurados que abarcó tal seguimiento y se registró el tiempo desde el momento del diagnóstico hasta el punto de corte mencionado (**Anexo 4**).

## **ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Para la incorporación de los datos de la planilla escrita a la planilla electrónica se utilizó el programa Microsoft Excel correspondiente a un sistema operativo Windows 2015.

Para los análisis estadísticos se utilizó el programa SPSS (versión 22.0) Para el cálculo de la probabilidad de sobrevida a 5 años se utilizó la técnica de Kaplan Meier, la cual tomó en cuenta tanto la información que proporcionaron las mujeres que murieron como la de aquellas que se censuraron por algunas de las causas ya descritas; la misma que se determinó para cada variable estudiada.

Para evaluar el efecto de cada uno de los potenciales factores pronósticos sobre la sobrevida de la población en estudio, se realizó comparaciones entre 2 o más curvas mediante la prueba de Log-Rank considerándose un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. (**Anexo 5**).

## **ASPECTOS ETICOS:**

El estudio contó con el permiso del Comité de Investigación y Ética del Hospital Regional III José Cayetano Heredia. Se guardó confidencialidad de los datos, los cuáles fueron utilizados estrictamente para fines académicos.

#### **IV. RESULTADOS**

Durante el período comprendido entre el 01 de enero al 31 de diciembre del 2015, se estudiaron a 57 pacientes que tuvieron diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de mama, 1 fue excluida debido a que había iniciado tratamiento en otra localidad, 6 fueron excluidas por presentar datos clínicos incompletos, de tal manera que el número total de pacientes con carcinoma de mama incluidas en el análisis final fue 50. Con respecto a la edad; la media de edad de las pacientes fue de  $54 \pm 12.74$  años. La sobrevida global fue de 90%, 84%, 84% a los 12, 36 y 60 meses; respectivamente.



**Cuadro 1. Factores pronósticos anatomopatológicos de sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma de mama**

| Factores<br>anatomopatológicos | Nº (%)    | Sobrevida<br>actuarial (%)* | Valor p** |
|--------------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
|                                |           | 5 años                      |           |
| Metástasis a distancia<br>(M)  |           |                             |           |
| Presente                       | 6 (12.0)  | 33.3                        | 0.0001    |
| Ausente                        | 44 (88.0) | 91.1                        |           |
| Estadio clínico (TNM)          |           |                             |           |
| I                              | 3 (6.0)   | 100.0                       | 0.000     |
| II                             | 22 (44.0) | 82.6                        |           |
| III                            | 19 (38.0) | 100.0                       |           |
| IV                             | 6 (12.0)  | 33.3                        |           |
| Invasión linfovascular         |           |                             |           |
| Presente                       | 12 (24.0) | 58.3                        | 0.001     |
| Ausente                        | 38 (76.0) | 92.2                        |           |

(\*) Test de Kaplan Meier

(\*\*) Test de log Rank. Valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo

En el cuadro 1, se puede evidenciar que el 12% de las pacientes (n=6) presentaron metástasis a distancia, observándose además que su sobrevida con respecto a las pacientes que no presentaron esta variable, fue significativamente menor; 33% frente a 91,1%, respectivamente. ( $p=0,0001$ ).

Se resalta que la mayoría de las pacientes fueron agrupadas en el estadio II; 22 casos (44%), el estadio III agrupó a 19 pacientes (38%) y el estadio IV a 6 pacientes (12%), mientras que sólo 3 pacientes fueron diagnosticadas en estadio I. Se observa que la menor sobrevida a 5 años la poseen aquellas pacientes clasificadas en estadio IV con un valor de 33% de probabilidad de permanecer viva a los 5 años del diagnóstico.

La variable de invasión linfovascular estuvo presente en 12 pacientes, y ausente en 38 pacientes, significando el 24% y 76%, respectivamente. Se observa una disminución de la sobrevida en pacientes con presencia de invasión linfovascular; 58,3% frente a 92,2% en aquellos que no presentan esta variable ( $p<0,05$ ).

**Cuadro 2. Factores pronósticos clínicos de sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma de mama**

| Factores Clínicos                       | Nº (%)    | Sobrevida<br>actuarial (%)* | Valor p** |
|---|-----------|-----------------------------|-----------|
| 5 años                                  |           |                             |           |
| Edad, años                              |           |                             |           |
| ≤ 40                                    | 7 (14.0)  | 100.0                       | 0.261     |
| > 40                                    | 43 (86.0) | 81.3                        |           |
| Antecedentes<br>familiares de<br>cáncer |           |                             |           |
| Presente                                | 11 (22.0) | 61.4                        | 0.132     |
| Ausente                                 | 39 (78.0) | 89.6                        |           |
| Menopausia                              |           |                             |           |
| Premenopáusicas                         | 12 (24.0) | 91.7                        | 0.554     |
| Postmenopáusicas                        | 38 (76.0) | 81.8                        |           |
| Localización                            |           |                             |           |
| Derecha                                 | 17 (34.0) | 76.0                        | 0.119     |
| Izquierda                               | 33 (66.0) | 89.2                        |           |

(\*) Test de Kaplan Meier

(\*\*) Test de log Rank. Valor p < 0.05 como estadísticamente significativo

Se evidencia en el cuadro 2, que la mayoría de las pacientes pertenece al grupo etario mayor de 40 años, representando el 86% del total; el estado postmenopáusico ocupa el 76% de los pacientes.

Se observa que la mayor parte de pacientes en nuestro estudio, no cuenta con antecedentes familiares de esta patología; 78% del total de pacientes, evidenciándose que este grupo tiene mayor porcentaje de sobrevivida a los 5 años del diagnóstico (89,6%).

El carcinoma se localizó en la mama izquierda (33 casos, 66%) con más frecuencia que en la mama derecha (17 casos, 34%),

**Cuadro 3. Factores pronósticos anatomopatológicos de sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma de mama**

| Factores anatomopatológicos           | Nº (%)    | Sobrevida actuarial (%)*<br>5 años | Valor p** |
|---------------------------------------|-----------|------------------------------------|-----------|
| <b>Tipo histológico</b>               |           |                                    |           |
| Carcinoma ductal                      | 46 (92.0) | 82.8                               | 0.436     |
| Carcinoma lobulillar                  | 4 (8.0)   | 100.0                              |           |
| <b>Tumor primario (T)</b>             |           |                                    |           |
| T1                                    | 3 (6.0)   | 100.0                              | 0.6000    |
| T2                                    | 22 (44.0) | 79.2                               |           |
| T3                                    | 18 (36.0) | 82.5                               |           |
| T4                                    | 7 (14.0)  | 100.0                              |           |
| <b>Estado ganglionar regional (N)</b> |           |                                    |           |
| N0                                    | 21 (42.0) | 85.7                               | 0.545     |
| N1                                    | 10 (20.0) | 90.0                               |           |
| N2                                    | 11 (22.0) | 72.7                               |           |
| N3                                    | 8 (16.0)  | 87.5                               |           |
| <b>Grado de diferenciación</b>        |           |                                    |           |
| G1 (Bien diferenciado)                | 4 (8.0)   | 100.0                              | 0.567     |
| G2(Moderadamente diferenciado)        | 29 (58.0) | 82.8                               |           |
| G3 (Pobremente diferenciado)          | 17 (42.0) | 83.3                               |           |

(\*) Test de Kaplan Meier

(\*\*) Test de log Rank. Valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo

El tipo histológico de tumor más frecuente diagnosticado fue el carcinoma ductal infiltrante, que se encontró en 46 (92%) pacientes; otra variedad encontrada corresponde al carcinoma lobulillar infiltrante presente en 4 (8%) casos; ambos con sobrevida de 84,8% y 100%; respectivamente.

El grupo más representativo referente al estado tumoral incluye al T2 con 44% de los casos, le siguen T3 y T4 con 36% y 14%, respectivamente.

Se describe que el grupo N0 del estado ganglionar fue el más representativo con 42%, seguido del grupo N2 con 22%. El estado ganglionar con mayor sobrevida a los 5 años (90%) es el clasificado como N1.

El grado histológico más frecuente corresponde al grupo moderadamente diferenciado representando 58% del total, seguido del grupo pobremente diferenciado con 42%.

**Cuadro 4. Factores pronósticos asociados al estado hormonal de sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma de mama**

| Factores asociados al estado hormonal | Nº (%)  | Sobrevida actuarial (%)*<br>5 años | Valor p** |
|---------------------------------------|---------|------------------------------------|-----------|
| Receptor de estrógeno                 |         |                                    |           |
| Positivo                              | 29 (58) | 83,6                               | 0.872     |
| Negativo                              | 21 (42) | 85,7                               |           |
| Receptor de progesterona              |         |                                    |           |
| Positivo                              | 32 (64) | 88,2                               | 0.184     |
| Negativo                              | 18 (36) | 77,4                               |           |
| HER2-neu                              |         |                                    |           |
| Positivo                              | 12(24)  | 91,7                               | 0,535     |
| Negativo                              | 38 (76) | 81,7                               |           |

(\*) Test de Kaplan Meier

(\*\*) Test de log Rank. Valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo

Se aprecia en el presente cuadro, que la mayoría de las pacientes presenta receptores hormonales positivos, tanto de estrógeno como progesterona; 58% y 64%; respectivamente. Así mismo, el 76% de los pacientes no presenta sobreexpresión de HER2-neu. Todas estas variables no fueron significativamente estadísticas cuándo se correlacionaron con la sobrevida. ( $p > 0,05$ )

**Cuadro 5. Factores pronósticos asociados al tratamiento de sobrevida a 5 años en pacientes con carcinoma de mama**

| Factores relacionados al<br>tratamiento | Nº (%)  | Sobrevida<br>actuarial (%)* | Valor p** |
|---|---------|-----------------------------|-----------|
| 5 años                                  |         |                             |           |
| Quimioterapia neoadyuvante              |         |                             |           |
| Presente                                | 19 (38) | 94.1                        | 0.160     |
| Ausente                                 | 31 (62) | 77.4                        |           |
| Quimioterapia adyuvante                 |         |                             |           |
| Presente                                | 40 (80) | 87.9                        | 0.074     |
| Ausente                                 | 10 (20) | 68.6                        |           |
| Radioterapia                            |         |                             |           |
| Presente                                | 18 (36) | 90.0                        | 0.183     |
| Ausente                                 | 32 (64) | 81.0                        |           |
| Terapia hormonal                        |         |                             |           |
| Presente                                | 32 (64) | 85.4                        | 0.571     |
| Ausente                                 | 18 (36) | 83.3                        |           |

(\*) Test de Kaplan Meier

(\*\*) Test de log Rank. Valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo

En el presente cuadro, se observa que el 38% de las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante; además 40 pacientes (80%) recibieron tratamiento adyuvante ya sea como complementaria al tratamiento local o como tratamiento sistémico en estadios avanzados, en comparación con 10 pacientes (20%) que no lo recibieron.



Un total de 18 pacientes (36%) recibieron radioterapia como tratamiento complementario.

La hormonoterapia como parte del tratamiento inicial de carcinoma de mama (adyuvante, neoadyuvante, sistémica) se empleó en 32 pacientes, lo que represento el 64% del total de la población.

A pesar que las diferencias entre las funciones de supervivencia no son significativamente diferentes ( $p>0,05$ ) se observa que el riesgo de morir disminuye con la instauración de los tratamientos descritos en el cuadro 5; siendo el porcentaje de aumento de la sobrevida mayor, el correspondiente a la presencia de quimioterapia adyuvante con un valor de 19,3%; mientras que la presencia de terapia hormonal aumenta la sobrevida en 2,1%.

## V. DISCUSIÓN

En la presente investigación, se demuestra que las pacientes que tuvieron metástasis a distancia presentaron una sobrevida a 5 años de 33,3%, significativamente menor que aquellas sin metástasis a distancia (91,1%), lo que permite establecer dicha variable como factor pronóstico de sobrevida, enunciado que es corroborado por Soerjotmataram et al<sup>17</sup> quienes demuestran que la presencia de metástasis a distancia disminuye la supervivencia a sólo 18% a los 5 años del diagnóstico. De la misma manera, Alvarez et al<sup>45</sup>, en un estudio de cohorte retrospectivo con un período de seguimiento de 5 años, realizado en México, evidencian que la metástasis a distancia es un importante predictor de recurrencia y supervivencia, de tal manera que su presencia ocasiona la disminución de la sobrevida con respecto a aquellas que no la presentan (24% vs 74%, respectivamente).

La invasión linfovascular (LVI) se define como émbolos tumorales presentes dentro de un espacio endotelial en la zona peritumoral, la existencia de LVI puede ayudar a identificar quién está en mayor riesgo de metástasis a ganglios linfáticos y a distancia. Su valor pronóstico fue descrito por primera vez hace más de 4 décadas<sup>48</sup>.

En nuestro estudio, encontramos que la sobrevida a 5 años en pacientes con presencia de invasión linfovascular fue de 58,3% en comparación con el porcentaje de sobrevida del grupo de pacientes que no presento dicha condición (92,2%) siendo esta diferencia significativamente estadística, relación que coincide con lo encontrado en diferentes estudios previos que demuestran una clara relación entre LVI y la sobrevida en pacientes con estado ganglionar regional negativo y con cierta controversia en aquellos con estado ganglionar positivo; identificándolo como un factor pronóstico independiente en la supervivencia que debe ser considerado en las decisiones sobre el tratamiento adyuvante en este grupo de mujeres<sup>49, 50, 51, 52,53</sup>.

Actualmente, el estadio clínico es un factor importante para el pronóstico y la determinación del tratamiento del cáncer apropiado; se describe que los pacientes con tumores localmente avanzados muestran una carga tumoral mayor y menor tasa de supervivencia<sup>45</sup>.

Encontramos en nuestra serie que el estadio clínico fue un factor pronóstico con significancia estadística con respecto a los porcentajes de sobrevida, hecho que es respaldado por Guerra et al<sup>54</sup> quién demuestra en su investigación que la etapa avanzada de la enfermedad se asocia con una peor supervivencia, evidenciándose una disminución progresiva en la misma con el aumento del estadio de la enfermedad (I: 92,7%, II: 88,3%; III: 67%). Así mismo Saadatmand et al<sup>55</sup>, verifica que la mortalidad aumenta con el estadio clínico, en un estudio basado en una población de 173797 pacientes.

Es evidente que los pacientes con estadio clínico IV presentan peor pronóstico, siendo su sobrevida actuarial a los 5 años de 33.3, la más baja comparativamente hablando, con respecto al estadio I y II cuyas tasas de sobrevida fueron de 100% y 82.6% respectivamente. Sin embargo, llama la atención el estadio clínico III (n = 19) cuya sobrevida quinquenal fue similar al I: 100%. Dentro de las explicaciones del porqué de este resultado es que en el 13.6% (n = 3) de los pacientes EC II habían fallecido durante el seguimiento, mientras que al realizar el seguimiento de los pacientes EC III, ningún paciente había fallecido. Estos acontecimientos alteraron pues la tasa de sobrevida de estos pacientes dando una lectura sesgada sobre la probabilidad de este grupo de pacientes.

La edad es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama, pero los datos previos han sido contradictorios sobre si la edad de la paciente al momento del diagnóstico también está relacionada con la supervivencia de las mismas<sup>56</sup>.

Nuestros resultados evidenciaron que la edad y el estado menopáusico no representan factores pronósticos, en consonancia a lo referido por Kheirleiseid et al <sup>57</sup> y Alieldin et al <sup>58</sup> quienes encuentran que la edad menor a 40 años no disminuye la sobrevida global ni la supervivencia libre de enfermedad.

Esto, en contraste con la mayor parte de los datos actualmente disponibles que indican que la edad temprana se asocia con un mal pronóstico debido a la presencia de enfermedad más invasiva, alto grado de anaplasia, el estado de los receptores hormonales negativos, la sobreexpresión de Her2-neu y la alta tasa de ganglios linfáticos positivos.<sup>59,60,61,62</sup>

Los antecedentes familiares de cáncer de mama constituyen también un factor de riesgo establecido para su presentación, no obstante, no está claro si existe diferencia de mortalidad entre las pacientes con y sin antecedentes familiares<sup>63</sup>. Molino et al<sup>64</sup> determinan que los casos de cáncer de mama en pacientes con antecedentes familiares son más propensos a ser más pequeños y a ser diagnosticados en estadios iniciales, probablemente debido a la mayor sensibilización inducida por tener uno o más familiares afectados. Nuestro estudio; en concordancia con diversas investigaciones, no determinó diferencias significativas en la supervivencia asociada con la presencia o no de antecedentes familiares<sup>65, 66, 67,68</sup>.

Nuestra investigación no mostró nexo entre el tipo histológico, el tamaño del tumor primario, el estado ganglionar regional y el grado de diferenciación con la sobrevida de las pacientes en estudio.

El tamaño del tumor y la extensión a ganglios linfáticos regionales son dos indicadores de pronóstico clásicos utilizados para determinar el tratamiento apropiado; que actúan de manera independiente, pero aditiva<sup>69</sup>. Al incrementar el tamaño tumoral, la supervivencia decrece, cualquiera que sea el estado ganglionar, y al aumentar el número de ganglios linfáticos positivos la supervivencia también disminuye, al margen del tamaño de la tumoración<sup>37</sup>.

En el presente trabajo la sobrevida a 5 años en los tumores T1, T2, T3 y T4 fue del 100%, 79,2%, 82,5% y 100%; respectivamente, no lográndose determinar dicha relación, debido probablemente al número de pacientes censados no fue uniforme en todos los estadios T. Así, sólo el 6%(n=3) y 14%(n=7) pertenecían a los estadios tumorales T1 y T4; estimándose una sobrevida de 100% a los 5 años; y que todas las pacientes fallecidas presentaban tumores pertenecientes a T2(n=4) y T3(n=3).

Esto, en contradicción a lo investigado por Alvarez et al<sup>45</sup> quienes determinan que un aumento en el tamaño tumoral se corresponde a una disminución progresiva de la supervivencia.

La afectación de los ganglios linfáticos axilares es un factor pronóstico importante en el cáncer de mama. La región axilar es la principal área de drenaje linfático y el compromiso ganglionar constituye un marcador excelente de la posibilidad metastásica de un tumor<sup>31</sup>. En nuestra serie se evidencia que el mayor porcentaje de sobrevida corresponde a los pacientes con estado ganglionar N2 (90%); no se encontró diferencia significativa con respecto a las curvas de sobrevida para cada estadio, hecho que difiere a lo establecido por Díaz et al<sup>47</sup> que concluyen que la sobrevida disminuye conforme aumenta el número de ganglios linfáticos afectados; así cuatro o más ganglios afectados guardan relación con mayor recurrencia de la enfermedad y disminución de la sobrevida decenal. Una explicación a este hallazgo es posiblemente la duración del período en el que se captó a los

pacientes y el tiempo de seguimiento de los mismos; lo que disminuye el número de eventos de interés en cada grupo.

A pesar de la gran desproporción en los números de pacientes involucrados en los distintos tipos histológicos, con más del 90% de carcinomas ductales (cuadro 3), puede observarse que no existen diferencias significativas en la distribución de los tiempos de sobrevida; lo cual concuerda con lo encontrado en los estudios realizados por Dong y Vasquez<sup>46, 70</sup>.

Se ha informado en la literatura que el grado histológico del tumor se utiliza como factor pronóstico, además de ser un potencial factor de predicción de recurrencia; especialmente en pequeños tumores sin afectación ganglionar<sup>30</sup>.

Los resultados de nuestro trabajo concuerdan con los obtenidos por Stankov y Flores, en cuyos estudios no se logró determinar el nexo entre el grado de diferenciación y la supervivencia de las pacientes<sup>37, 65</sup>. A diferencia de Sanz et al<sup>71</sup> en cuyo trabajo retrospectivo de supervivencia de cáncer de mama, determinan que a mayor grado histológico se presenta una disminución de la supervivencia en pacientes afectadas por esta enfermedad; del 75% al 40% según los grados histológicos G1-G3. De la misma manera, Schwartz et al<sup>39</sup> comprueban que el grado histológico es de importancia pronóstica para la supervivencia global independientemente del tamaño tumoral y el estado ganglionar.

En los últimos 30 años, varias terapias adyuvantes sistémicas han sido estudiadas para mejorar la supervivencia<sup>37, 45</sup>. En algunos ensayos aleatorizados se ha demostrado que la tasa de recurrencia local y a distancia se redujo tanto por la quimioterapia adyuvante como por la hormonoterapia para pacientes con ganglios linfáticos axilares positivos.

Un análisis general utilizado por el Collaborative Group Trialists muestra que la poliquimioterapia adyuvante sistémica produce una reducción sustancial en la recidiva y aumento en la sobrevida<sup>72</sup>

Diversas variables en relación con el tratamiento recibido (radioterapia, quimioterapia adyuvante y neoadyuvante, hormonoterapia) fueron también explorados en nuestro estudio, investigando su relación con la distribución de sobrevida; sin embargo, ninguna de ellas demostró ser significativamente estadística, resultados que fueron consistentes a los encontrados por Vásquez et al<sup>46</sup>.

Nuestra investigación no evidencio un nexo significativamente estadístico entre el estado hormonal, la expresión de Her2-neu y la sobrevida de las pacientes a 5 años.

En el cáncer de mama, los receptores de estrógeno y de progesterona, han demostrado ser importantes factores de pronóstico y marcadores predictivos de respuesta a la terapia endocrina en el tratamiento de esta patología<sup>73</sup>. La sobreexpresión de receptores de estrógeno está asociado con un crecimiento tumoral lento, grado histológico inferior y por lo tanto un mejor pronóstico global<sup>70</sup>. En contraste con nuestros hallazgos, estudios demuestran que los pacientes con receptores de estrógenos negativos tienen un pronóstico relativamente peor en comparación con los pacientes con estado positivo para receptores de estrógenos, pero el impacto negativo sobre los resultados se limita a los primeros 5 años después del diagnóstico<sup>42, 70,74</sup>. Así mismo, Yuan et al<sup>75</sup> determina que la falta de expresión de receptores de progesterona se asocia también a una peor supervivencia en pacientes con cáncer de mama.

Las pacientes que presentan una fuerte expresión de HER-2neu presentan una pobre diferenciación del tejido tumoral y peor pronóstico<sup>43</sup>. Dong y Puig-Vives verifican; en contradicción a nuestros resultados, que las pacientes con sobreexpresión de HER-2Nneu presentan una reducción en la tasa de supervivencia global y libre de enfermedad<sup>70, 76</sup>.

Una limitación de este estudio es que, debido al carácter retrospectivo del mismo en cuanto a la recolección de datos, se evidencio que algunas pacientes no tenían pruebas de inmunohistoquímica para Ki-67, lo cual impidió la clasificación en subtipos moleculares.



## **VI. CONCLUSIONES**

- Factores como la edad al momento del diagnóstico, antecedentes familiares de cáncer de mama, estado de menopausia, localización, tipo histológico, tamaño del tumor primario, estado ganglionar regional, grado de diferenciación, estado hormonal, expresión de Her2-neu y factores asociados al tratamiento, no son factores pronósticos de sobrevida en pacientes con carcinoma de mama.
- El estadio clínico, la invasión linfovascular y la metástasis a distancia son factores pronósticos de sobrevida en pacientes con carcinoma de mama y las estrategias de tratamiento deben estar basadas en la comprensión clara de los mismos.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Siendo, como ya ha sido mencionado; el cáncer de mama la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, y con una incidencia en ascenso a nivel mundial es preciso profundizar acciones preventivas e identificar mujeres de alto riesgo para incluirlas en programas de screening adecuados.

Destacamos que los datos extraídos de este análisis pueden servir para tener una primera evaluación del comportamiento de dicha enfermedad en el norte de nuestro país, así mismo alentamos a realizar investigaciones similares que incluyan un mayor tamaño muestral, mayor período de estudio o un estudio multicéntrico, dónde se pueda conocer el verdadero impacto de las variables planteadas, las cuáles representarían un potencial instrumento de mejorar la categorización de las pacientes con cáncer de mama, lo que redundará en un beneficio directo para la paciente como también para las autoridades sanitarias, las que con mayor información sobre esta patología podrán encarar medidas de tratamiento oportunas para combatir esta enfermedad.

Como aporte constructivo, destacamos la necesidad de mejorar el llenado de las historias clínicas de los pacientes y sistematizar la información a través de bases de datos informatizados, lo que permitirá no solo aplicarlo durante la atención de los mismos, sino que facilitará la recolección de datos para aplicar en futuros estudios.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Guía Clínica. Cáncer de Mama. Santiago: Minsal, 2015.
2. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.
3. Harbeck N, Gnant M. Breast Cancer. The Lancet. 2016;14(16):31891-8
4. Siegel RL, Miller KD, estadísticas Jemal A. Cáncer, 2016. CA Cáncer J Clin 2016; 66: 7.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer2015; 136:359–86.
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin2015; 65:87–108.
7. Cárdenas J, Bargalló J, Erazo A, Poitevin C, Valero V, Perez V. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de Cáncer Mamario. Gaceta Mexicana de Oncología. 2015;14(2):2-55
8. Ramos W. Venegas D. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú. 1a ed. Lima; 2013
9. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
10. Esserman L. Bonnie N. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. In: UpToDate,Basow, DS UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Dec, 2016.)
11. Foukakis T. Bergh J. Prognostic and predictive factors in early, nonmetastatic breast cáncer. In: UpToDate,Basow, DS UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Dec, 2016.)
12. Gonzales JM, Morales MM, López Z, Díaz M. Prognostic factors of breast cáncer. Revista Cubana de Cirugía 2012: 50(1): 130-138
13. Larrea L. Clinical pathological features of breast cancer in women under fifty years old in Hospital Nacional Guillermo Almenara Yrigoyen;2009-2010. Revista Médica Carrionica,2016;3(1):15-23.

14. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foeckens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol.* 2008; 26:3324–30.
15. Hartley MC, McKinley BP, Rogers EA. Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young (< or =40) breast cancer patients a case control study. *Am Surg.* 2006;72:1189-94
16. Thangjam S, Laishram RS, Debnath K. Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective. *South Asian J Cancer* 2014; 3(2):97-100.
17. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107:309–330
18. Axelrod D, Smith J, Kornreich D, Grinstead E, Singh B, Cangiarella J, et al. Breast Cancer in Young Women. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 1193-203.
19. McAree B, O'Donnell M, Spence A, Lioe T, McManus D, Spence R. Breast Cancer in women under 40 years of age: A series of 57 cases from Northern Ireland. *The Breast* 2010; 19: 97-104. Parise C, Bauer K, Caggiano V. Variation in breast cancer subtypes with age and race/ethnicity. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010; 76(1):44-52.
20. McCredie M, Dite G, Southey M, Venter D, Giles G, Hopper J. Risk factors for breast cancer in young women by estrogen receptor and progesterone receptor status. *British Journal of Cancer* 2008; 89: 1661 – 1663.
21. La Cruz J. Factores pronósticos de recidiva en el cáncer de mama. [Tesis]. Barcelona: Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Autónoma de Barcelona. Febrero 2010.
22. Sarp S, Fioretta G, Verkooijen H. Tumor location of the lower inner quadrant is associated with an impaired survival for women with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (3): 1031-9.
23. Suárez Quevedo M, Rodríguez Marzo I, Prieto M, Ropero Toirac R. Cáncer de mama. Estudio morfológico de los ganglios linfáticos axilares. IX Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y II Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet. España: Universidad de Castilla La Mancha; del 1 al 31 de Mayo de 2009.p. 1-7

24. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: Histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist*. 2014; 19:805–13.
25. Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA et al. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1040–1047
26. Stankov A, Bargallo JE, Ñamendys A, Ramirez MT, Stankova K, Meneses A. Prognostic Factors and Recurrence in Breast Cancer: Experience at the National Cancer Institute Of Mexico. *ISRN Oncology*. Volume 2012 (2012)
27. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano. Consenso Nacional Intersociedades. Mayo 2016
28. Allgood PC, Duffy SW, Warren R. Audit of negative assessment s in a breast screening program in women who later develop breast cancer implications for survival. *Breast* 2006; 15 (4): 503-9.
29. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1630–7.
30. Cao SH, Lu CT. Recent perspectives of breast cancer prognosis and predictive factors. *Oncol Lett*. 2016; 12(5): 3674–3678
31. Almagro E, Gonzáles S, Espinosa E. Prognostic factors of early breast cáncer. *Médecina Clínica*. 2016; 146(4):167-171.
32. Arriagada R, Le MG, Dunant A et al. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer* 2006; 106:743–750
33. Cianfrocca M, Goldstein L. Prognostic and Predictive Factors in Early Breast Cancer. *The Oncologist* 2004; 9: 606 – 616.
34. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 2001; 91(8):1679-1687.

35. Yoshihara E, Smeets A, Laenen A, Reynders A, Soens J, Van Ongeval C, et al. Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. *Breast*. 2013; 22 (3): 357 - 61.
36. Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:245
37. Flores L, Salazar E, Duarte R, Torres G, Alonso P, Lazcano E. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Publica Mex* 2008; 50:119-125.
38. Newman LA. Epidemiología del cáncer de mama localmente avanzado. *Semin Oncol Radiat* 2009; 19: 195-210.
39. Schwartz AM, Henson DE, Chen D, Rajamarthandan S. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: A study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER program. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138:1048–52.
40. Ades F, Zardavas D, Bozovic I, Pugliano L, Fumagalli D, Azambuja E, et al. Luminal B Breast Cancer: Molecular Characterization, Clinical Management, and future Perspectives. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32 (25): 2794-2803.
41. Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete M, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32 (25): 2794-2803.
42. Bentzon N, Düring M, Rasmussen BB, Mouridsen H, Kroman N. Prognostic effect of estrogen receptor status across age in primary breast cancer. *Int J Cancer*. 2008; 122:1089–1094.
43. Rodríguez Guerra M, La Cruz JC, Marquez MD, Lopez F, Borges R, Delgado JR. Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama con sobreexpresión del HER-2/NEU. *Rev Venez Oncol* 2014; 26 (3): 175 -186.
44. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martín M, Press M, et al. El trastuzumab adyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-83

45. Álvarez-Bañuelos MT, Rosado-Alcocer LM, Morales-Romero J, Román Álvarez LS, Guzmán-García RE, et al. Prognostic Factors Associated with Survival in Women with Breast Cancer from Veracruz, Mexico. *J Cancer Sci Ther* 2016; 8: 92 - 098.
46. Vásquez T, Krygier G, Barrios E, Cataldi S, Vásquez A, Alonso R, et al. Análisis de sobrevida de una población con cáncer de mama y su relación con factores pronósticos: estudio de 1,311 pacientes seguidas durante 230 meses. *Rev Med Uruguay* 2005; 21:107-121
47. Diaz J, Tantaléan E, Guzmán C, Tuesta E, Rodriguez F, Calipuy W. Factores que influyen en la sobrevida y pronóstico de pacientes con cáncer de mama invasor operable. *Ginecol. obstet.* 1994; 40 (1): 75-8
48. Lee A, Pinder S, Macmillan R, Mitchell M, Ellis I, Elston C. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer.* 2006 Feb; 42(3):357-62.
49. Song Y, Hyoung, Seong J, Ho M, Han J, Jong Y. The role of lymphovascular invasión as a prognostic factor in patients with Lymph node-positive operable invasive breast cancer. *J Breast Cancer.*2011; 14(3):198-203.
50. Rabab A, Sindhu M, Stewart G, Andrew R, Paish E, Ellis I. Prognostic significance of lymphatic invasion in lymph node-positive breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up using immunohistochemical endothelial marker. *Modern Pathology.*2014;27:1568–1577
51. Chivukula M, Brufsky A, Davidson N. Small beginnings: Do they matter? The importance of Lymphovascular invasión in early breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*2009; 101(10):698-699.
52. Rakha E, Martin S, Lee A, Morgan D, Pharoah P, Macmillan D. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer.*2012; 118(15):3670-3680.
53. Shen S, Zhong S, Wang C, Huang W. Correlation of lymphovascular invasion with clinicopathological factor in invasive breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.*2015; 8(10):17789-17795.

54. Guerra M, Azevedo G, Bustamante M, Duarte J, Marzullo L, Pereira L. Supervivencia a 5 años y los factores pronósticos en una cohorte de pacientes con cáncer de mama asistida en Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública*.2009; 25(11):163-169.
55. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus M. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173 797 patients.*BMJ*.2015; 351:4901
56. Chen H, Zhou M, Meng K, He H. Effect of age on breast cancer patient prognoses:a population-based study using the SEER 18 database. *PLoS One*.2016; 11(10):e0165409
57. Kheirelseid E, Boggs J, Curran C, Glynn R, Dooley C, Sweeney K, et al. Younger age as a prognostic indicator in breast cancer: A cohort study. *BMC Cancer*.2011; 11:383.
58. Alieldin NH, Abo-Elazm OM, Bilal D, Salem SE, Gouda E, Elmongy M, et al. Age at diagnosis in women with non-metastatic breast cancer: Is it related to prognosis? *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2014; 26(1):23–30.
59. Ibrahim A, Salem MA, Hassan R. Outcome of young age at diagnosis of breast cancer in South Egypt. *The Gulf journal of oncology*. 2014; 1(15):76–83.
60. Cvetanovic A, Popovic L, Filipovic S, Trifunovic J, Zivkovic N, Matovina-Brko G, et al. Young age and pathological features predict breast cancer outcome—report from a dual Institution experience in Serbia. *Journal of BUON: official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2015; 20(6):1407–13.
61. Wei XQ, Li X, Xin XJ, Tong ZS, Zhang S. Clinical features and survival analysis of very young (age<35) breast cancer patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2013; 14(10):5949–52.
62. Brandt J, Garne J, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World Journal of Surgical Oncology*.2015; 13:33.
63. Chang E, Milne R, Phillips K, Figueiredo J, Sangaramoorthy M, Keegan T, et al. Family history of breast cancer and all-cause mortality after breast cancer diagnosis in the Breast Cancer Famili Registry. *Breast Cancer Res Treat*.2009 Sep; 117(1):167-176.



64. Molino A, Giovannini M, Frisinghelli M, Micciolo R, Mandara M, Pavarana M, et al. Correlations between family history and cancer characteristics in 2256 breast cancer patients. *British Journal of Cancer*.2012; 91(4): 96-98
65. Russo A, Herd-Smith A, Gestri D, Bianchi S, Vezzosi V, Rosselli del Turco M. Does family history influence survival in breast cancer cases?. *International Journal of Cancer*.2012; 99(3):427-430.
66. Verkooijen H, Chappuis P, Rapiti E, Vlastos G, Fioretta G, Sarp S, et al. Impact of familial risk factors on management and survival of early-onset breast cancer: a population-based study. *British Journal of Cancer*.2006.94:231-238.
67. Figueiredo J, Ennis M, Knight J, McLaughlin J, Hood N, O'Malley F, et al. Influence of Young age at diagnosis and family history of breast or ovarian cancer on breast cancer outcomes in an population-based cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2007; 105(1):69-80.
68. Margolin S, Johansson H, Rutqvist L, Lindblom A, Fornander T. Family history, and impact on clinical presentation and prognosis, in a population-based Breast Cancer cohort from the Stockholm County. *Familial Cancer*. 2012; 5(4):309-321.
69. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B, Rodins K, Zhang Y, Davis AJ. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *Breast* 2011; 20(3):259-63.
70. Dong G, Wang D, Liang X, Gao H, Wang L, Yu X, et al. Factors related to survival rates for breast cancer patients. *Int J Clin Exp Med*.2014; 7(10):3719-3724.
71. Sanz F, Medina C, Huerga D, Vilchez M, Miro C, Ramos F, et al. Ten and fifteen-year survival rates in 1147 breast cancer patients after surgery and adjuvant therapy. *Cir Esp* 2010; 67:438-44.
72. Ju K, Jae S, Yan J, Park W, Jin S, Han J. Treatment Results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy.*Jpn J Clin Oncol*.2005; 35(3):126-133.
73. Youn S, Kim S, Ho J, Lee H, Kyung S, Won S, et al. Poor prognosis of single hormone receptor-positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer.*BMC Cancer*.2015; 15:138.

74. Ma X, Han Y, Zhang J, Cui W, Wang X. Differences and clinical significance of receptor expression between primary and locally recurrent breast tumor tissues. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*.2013; 35(5):327-6
75. Sun J, Wu S, Li F, Lin H, He Z. Progesterone receptor loss identifies hormone receptor-positive and Her2-negative breast cancer subgroups at higher risk of relapse: a retrospective cohort study. *Onco Targets Ther*.2016; 9:1707-1713.
76. Puig-Vives M, Sánchez M, Torrella-Ramos A, Martos C, Ardanaz E, Chirlaque M, et al. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study.

## IX. ANEXOS

### ANEXO 1

#### 7MA EDICIÓN. REGLAS PARA LA CLASIFICACIÓN TNM

##### TNM: Mama (ICO – O C16)

La clasificación se aplica sólo al carcinoma. Debe existir confirmación histológica de la enfermedad. Los siguientes son los procedimientos para evaluar las categorías T, N, M.

**Categorías T:** Examen físico, imágenes, endoscopia, biopsia y/o exploración quirúrgica.

**Categorías N:** Examen físico, imágenes, y/o exploración quirúrgica.

**Categorías M:** Examen físico, imágenes, y/o exploración quirúrgica.

##### TNM – Clasificación Clínica.

##### **T** *Tumor primario:*

**Tx** Tumor primario no puede ser evaluado.

**T0** Sin evidencia de tumor primario.

**Tis** Carcinoma in situ. Tumor intraepitelial sin invasión al estroma subyacente

**T1** Tumor con un diámetro tumoral  $\leq 2$  cm

T1a Tumor  $> 0.1 - \leq 0.5$  cm

T1b Tumor  $> 0.5 - \leq 1$  cm

T1c Tumor  $> 1 - \leq 2$  cm

**T2** Tumor  $> 2 - \leq 5$  cm

**T3** Tumor  $> 5$  cm en su diámetro mayor

**T4** Tumor de mama que:

T4a Tumor con extensión a la pared del tórax, no incluye únicamente la adherencia y/o extensión al músculo pectoral

T4b Ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites limitados a la misma mama y/o edema (incluida piel de naranja, piel rugosa)

T4c Paciente con tumor T4a y T4b

T4d Carcinoma inflamatorio

##### **N** *Ganglios regionales (clínico)*

**Nx** Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

**N0** Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.

- N1** Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
- N2** Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
- N2a** Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.
- N2b** Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares
- N3a** Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares
- N3b** Metástasis a ganglio(s) de la cadena mamaria interna y axilares homolaterales.
- N3c** Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales
  
- pN** Ganglios linfáticos regionales (patológico)
- pNX** Ganglios linfáticos regionales no se estudiaron.
- pN0** Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas.
- pN0 (i-)** Sin evidencia histológica e inmunohistoquímica (IHC)
- pN0 (i+)** Presencia de células tumorales  $\leq 0,2\text{mm}$  mediante H-E o IHC
- pN0 (mol-)** Ausencia histológica y molecular de metástasis
- pN0 (mol+)** Ausencia histológica e IHC negativa con hallazgos moleculares positivos
  
- pN1** Micrometástasis
- pN1mi** Micrometástasis ( $>0,2\text{mm}$  y/o más de 200 células, pero  $<2,0\text{mm}$ )
- pN1a** Metástasis en 1-3 ganglios axilares y al menos una de ellas  $>2\text{mm}$
- pN1b** Metástasis en ganglios mamaros internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del ganglio centinela sin detección clínica
- pN1c** Metástasis en 1-3 ganglios axilares y mamaros internos con afectación micrometastásica-macrometastásica del ganglio centinela sin detección clínica
- pN2** Metástasis en 4-9 ganglios axilares o afectación mamaria interna clínicamente evidentes, en ausencia de ganglios metastásicos axilares
- pN2a** Metástasis en 4-9 ganglios axilares (al menos uno  $>2\text{mm}$ )
- pN2b** Metástasis en ganglios linfáticos de mamaria interna detectados clínicamente, en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares

- pN3** Metastásis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral
- pN3a** Metastásis en  $\geq 10$  ganglios axilares (al menos uno  $> 2\text{mm}$ ) o metastásis en ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado iii)
- pN3b** Metastásis en  $> 3$  ganglios axilares y mamaros internos detectados clínicamente, ó  $> 3$  ganglios axilares o afectación de cadena mamaria interna (micrometastasis-macrometastasis ganglio centinela) sin detección clínica
- pN3c** Metastásis linfática supraclavicular ipsilateral
- Mx** Presencia de metastásis a distancia no puede ser evaluada.
- cM0 (+)** No existen pruebas clínicas o radiológicas de metastásis a distancia, aunque sí hay evidencia de células tumorales en sangre circulante, médula ósea o tejidos gg no regionales ( $\leq 0,2\text{mm}$ )
- M1** Metastásis a distancia detectada clínica o radiológicamente o por medios histológicos  $> 0,2\text{mm}$

### AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS (ESTADIOS CLÍNICOS)

|                     |             |             |    |
|---------------------|-------------|-------------|----|
| <b>Estadio 0</b>    | Tis         | NO          | MO |
| <b>Estadio IA</b>   | T1          | NO          | MO |
| <b>Estadio IB</b>   | T0          | N1mi        | MO |
|                     | T1          | N1mi        | MO |
| <b>Estadio IIA</b>  | T0          | N1          | MO |
|                     | T1          | N1          | MO |
|                     | T2          | N0          | MO |
| <b>Estadio IIB</b>  | T2          | N1          | MO |
|                     | T3          | N0          | MO |
| <b>Estadio IIIA</b> | T0          | N2          | MO |
|                     | T1          | N2          | MO |
|                     | T2          | N2          | MO |
|                     | T3          | N1          | MO |
|                     | T3          | N2          |    |
| <b>Estadio IIIB</b> | T4          | N0          | MO |
|                     | T4          | N1          | MO |
|                     | T4          | N2          | MO |
| <b>Estadio IIIC</b> | Cualquier T | N3          | M0 |
| <b>Estadio IV</b>   | Cualquier T | Cualquier N | M1 |

## ANEXO 2

**Método de Kaplan Meier del producto límite.** Proporciona una curva de sobrevida obteniendo la probabilidad más exacta. Da una probabilidad de sobrevida de cada muerte (basado en una medida continua en el tiempo), permite retiros de la probabilidad durante el curso del seguimiento para los cuales van a ser calculadas las tasas de sobrevida.

Para su cálculo primero requirió ordenar los tiempos de sobrevida desde el más corto hasta el más largo. El segundo paso es hacer una tabla con las seis columnas siguientes:

|                |  |
|----------------|--|
| T              | Diferentes tiempos de supervivencia, observados en meses   |
| R              | Número de muertes en el mes t  |
| N              | Número de individuos bajo observación en el mes t  |
| Pc             | Probabilidad de individuos bajo observación en el mes t que no han muerto en t meses, es decir $(n - r)/h$ |
| Pr ( $T > t$ ) | Probabilidad estimada de supervivencia a t meses   |
| Ee             | El error estándar para la probabilidad de supervivencia estimada por encima de t meses                     |

### ANEXO 3

#### REGIMÉNES QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

##### AC:

|                       |           |    |    |
|-----------------------|-----------|----|----|
| <b>Adriamicina</b>    | 60mg/m2   | EV | D1 |
| <b>Ciclofosfamida</b> | 600 mg/m2 | EV | D1 |

Repetir cada 3 semanas por 4 ciclos

##### AC seguido de Paclitaxel SECUENCIAL

|                       |           |    |    |
|-----------------------|-----------|----|----|
| <b>Adriamicina</b>    | 60mg/m2   | EV | D1 |
| <b>Ciclofosfamida</b> | 600 mg/m2 | EV | D1 |

Repetir cada 2 semanas con factor estimulador de colonias o cada 3 semanas por 4 cursos-

|                   |          |    |    |
|-------------------|----------|----|----|
| <b>Paclitaxel</b> | 175mg/m2 | EV | D1 |
|-------------------|----------|----|----|

Repetir cada 3 semanas por 4 cursos

|                   |          |    |    |
|-------------------|----------|----|----|
| <b>Paclitaxel</b> | 80 mg/m2 | EV | D1 |
|-------------------|----------|----|----|

Repetir cada semana por 12 cursos (semanas)

##### CMF

|                        |          |    |        |
|------------------------|----------|----|--------|
| <b>Ciclofosfamida</b>  | 100mg/m2 | VO | D 1-14 |
| <b>Metotrexate</b>     | 40mg/m2  | EV | D 1,8  |
| <b>5-fluorouracilo</b> | 600mg/m2 | EV | D 1,8  |

Repetir cada 4 semanas por 6 ciclos.

##### FAC

|                       |          |    |       |
|-----------------------|----------|----|-------|
| <b>Ciclofosfamida</b> | 500mg/m2 | EV | D 1   |
| <b>Doxorrubicina</b>  | 50mg/m2  | EV | D 1   |
| <b>Fluorouracilo</b>  | 500mg/m2 | EV | D 1,8 |

Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos.



## FEC

|                       |                            |    |     |
|-----------------------|----------------------------|----|-----|
| <b>5 FU</b>           | 500-600mg/m <sup>2</sup>   | EV | D 1 |
| <b>Epirrubicina</b>   | 50 ó 100 mg/m <sup>2</sup> | EV | D 1 |
| <b>Ciclofosfamida</b> | 500-600mg/m <sup>2</sup>   | EV | D 1 |

Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos.

## TAC

|                       |                      |    |     |
|-----------------------|----------------------|----|-----|
| <b>Docetaxel</b>      | 75mg/m <sup>2</sup>  | EV | D 1 |
| <b>Doxorrubicina</b>  | 50 mg/m <sup>2</sup> | EV | D 1 |
| <b>Ciclofosfamida</b> | 500mg/m <sup>2</sup> | EV | D 1 |

Cada 3 semanas por 6 ciclos

## REGÍMENES ADYUVANTES QUE CONTIENEN TRASTUZUMAB

### AC SEGUIDO POR T CON trastuzumab

|                       |                      |    |    |
|-----------------------|----------------------|----|----|
| <b>Adriamicina</b>    | 60mg/m <sup>2</sup>  | EV | D1 |
| <b>Ciclofosfamida</b> | 600mg/m <sup>2</sup> | EV | D1 |

Cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido por:

|                    |                     |    |  |
|--------------------|---------------------|----|--|
| <b>Paclitaxel</b>  | 80mg/m <sup>2</sup> | EV | D1,semanalmente por 12 semanas               |
| <b>Trastuzumab</b> | 4mg/kg              | EV | D1 dosis de carga ( día previo a Paclitaxel) |

Seguido por:

|                    |        |    |                                     |
|--------------------|--------|----|-------------------------------------|
| <b>Trastuzumab</b> | 2mk/kg | EV | Semanalmente, hasta completar 1 año |
|--------------------|--------|----|-------------------------------------|

Monitoreo cardiaco a los 3, 6 y 9 meses

## **TERAPIA HORMONAL**

### **MUJERES PRE-MENOPÁUSICAS**

Tamoxifeno 20 mg/ día durante 5 años, o supresión/ ablación ovárica (quirúrgica o agonistas LHRH) en caso de no tolerar hormonoterapia.

### **MUJERES POST-MENOPÁUSICAS**

Por definición, menopausia debe de incluir al menos uno de los siguientes:

- Ooforectomía bilateral previa
- Edad  $\geq 60$  años
- Edad  $< 60$  años y amenorrea por 12 ó más meses en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno o supresión ovárica y FSH y estradiol en rango postmenopáusico
- Si está tomando tamoxifeno o toremifeno, y la edad es  $< 60$  años, y los niveles de FSH y estradiol plasmáticos deben estar en rangos postmenopáusicos.

#### **1. Inhibidores de aromatasas:**

Anastrozole: 1 mg vía oral de forma diaria durante 5 años

Letrozole: 2,5 mg vía oral de forma diaria durante 5 años.

#### **2. Tratamiento secuencial con IA luego de 2-3 años de Tamoxifeno:**

Exemestane 25 mg via oral o Anastrozole 1 mg vía oral.

#### **3. Tamoxifeno**

20 mg/ día por 5 años. En mujeres con contraindicaciones o intolerantes a los inhibidores de la aromatasas.

#### **4. Terapia extendida con IA luego de 5 años de Tamoxifeno:**

Letrozole por 5 años adicionales en las pacientes con cáncer de mama con compromiso axilar positivo.

## ANEXO 4

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**NOMBRE:**

**HC:**

**FECHA DE DIAGNÓSTICO:**

**FECHA DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA:**

#### FACTORES CLÍNICOS

#### ESTADO DEL PACIENTE

##### CENSURADO

##### FALLECIDO

#### 1. EDAD

>40 años

( )

( )

<40 años

( )

( )

#### 2. ANTECEDENTES FAMILIARES

Presente

( )

( )

Ausente

( )

( )

#### 3. MENOPAUSIA

Pre menopáusica

( )

( )

Postmenopáusica

( )

( )

#### 4. LOCALIZACIÓN

Derecha

( )

( )

Izquierda

( )

( )

| FACTORES ANATOMOPATOLÓGICOS             | ESTADO DEL PACIENTE      |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
|   | CENSADO                  | FALLECIDO                |
| <b>1. TIPO HISTOLÓGICO</b>              |                          |                          |
| Carcinoma ductal                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Carcinoma lobulillar                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Mucinoso                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Otros                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>2. TUMOR PRIMARIO (T)</b>            |                          |                          |
| T1                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| T2                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| T3                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| T4                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>3. ESTADO GANGLIONAR REGIONAL(N)</b> |                          |                          |
| N0                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| N1                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| N2                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| N3                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>4. METÁSTASIS A DISTANCIA</b>        |                          |                          |
| Presente                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ausente                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>5. ESTADIO CLÍNICO (TNM)</b>         |                          |                          |
| I                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| II                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| III                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| IV                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>6. INVASIÓN LINFOVASCULAR</b>        |                          |                          |
| Presente                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ausente                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## 7. GRADO DE DIFERENCIACIÓN

|                                   |                          |                          |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| G1 (Bien diferenciado)            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| G2 (Moderadamente diferenciado)   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| G3 (Pobrementemente diferenciado) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## 8. RECEPTOR DE ESTRÓGENO

|          |                          |                          |
|----------|--------------------------|--------------------------|
| Positivo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Negativo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## 9. RECEPTOR DE PROGESTERONA

|          |                          |                          |
|----------|--------------------------|--------------------------|
| Positivo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Negativo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## 10. EXPRESIÓN DE HER2-NEU

|          |                          |                          |
|----------|--------------------------|--------------------------|
| Positivo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Negativo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## FACTORES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO      ESTADO DEL PACIENTE

### CENSADO

### FALLECIDO

## 1. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

|          |                          |                          |
|----------|--------------------------|--------------------------|
| Presente | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ausente  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## 2. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

|          |                          |                          |
|----------|--------------------------|--------------------------|
| Presente | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ausente  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## 3. RADIOTERAPIA

|          |                          |                          |
|----------|--------------------------|--------------------------|
| Presente | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ausente  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## 4. TERAPIA HORMONAL

|          |                          |                          |
|----------|--------------------------|--------------------------|
| Presente | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ausente  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## ANEXO 5

**Test de log – Rank o test de Mantel Haenszel.** Se utilizó para comparar las funciones de supervivencia de dos o más poblaciones, detectó la diferencia que se produce entre dos curvas de sobrevida cuando la tasa de mortalidad en un grupo es considerablemente mayor que la correspondiente tasa en un segundo grupo, y la relación entre las dos tasas es constante a lo largo del tiempo. Esto equivale a decir que, a condición de que sobreviva a  $t$  unidades, la posibilidad de que un individuo muera en un intervalo breve que sigue a  $t$  es  $k$  veces superior en un grupo que en otro, y esto para todos los valores de  $t$ . La hipótesis nula de que no hay diferencia en la supervivencia de ambos grupos se representa por el valor  $k = 1$ , es decir una proporción de 1.

La idea básica subyacente del test de log Rank incluyó el examen cada vez que una o más muertes ocurran. A partir del número de vivos en cada grupo justo antes del momento de la muerte observada y el número de muertes observadas en ese tiempo, podemos calcular la cifra de muertes que podrían esperarse en cada uno de los grupos si la hipótesis nula es verdadera, es decir, si las tasas de mortalidad son idénticas. Por ejemplo, si el grupo 1 tiene 6 individuos en  $t$  y el grupo 2 tiene tres, las muertes observadas en  $t$  deberían distribuirse con la proporción de 2:1 entre ambos grupos, si la hipótesis nula es verdadera. Si han ocurrido tres muertes en  $t$ , deberíamos esperar dos en el primer grupo y una en el segundo. Si solo se ha producido una muerte en  $t$  diríamos que el número esperado en el grupo 1 es  $2/3$  y el grupo 2,  $1/3$ . Observemos que el número esperado de muertes no necesitó corresponderse con un número entero.

Para completar el test de log Rank sumaremos, en ambos grupos por separado, el número de muertes observadas y esperadas en todos los tiempos. Estos números son comparados a continuación.

Si  $O_1$  y  $O_2$  son el número de muertes observadas en ambos grupos y  $E_1$  y  $E_2$ , las cifras de muertes esperadas, calculadas sumando los números esperados en cada tiempo, utilizamos la fórmula estadística siguiente para esta comparación:

$$T = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

Si la hipótesis nula es verdadera,  $T$  se distribuye aproximadamente como una variable aleatoria  $X^2$  (Chi cuadrado con un grado de libertad). Siendo que  $t_0$  representa el valor observado de  $T$  para una serie de datos, entonces el nivel de significación del test de log rank viene dado por  $\Pr(T > t_0)$ .

El uso de  $T = (O_1 - E_1)^2/E_1 + (O_2 - E_2)^2/E_2$  como test estadístico y la suposición de que  $T$  que sigue una distribución Chi cuadrado si la hipótesis nula es cierta, constituye una aproximación particularmente adecuada para los cálculos manuales. Esta aproximación puede mejorarse, y a menudo los programas de ordenadores para calcular el test de log rank utilizaron una forma alternativa de test estadístico.